FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957 N°

THESE

POUR LE

159

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LOZACH MARCELLE, LOUISE

Née le 9 Mars 1929 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 1957

ETUDE de TROIS CAS d'un SYNDROME HEMORRAGIQUE ASSOCIANT un ALLONGEMENT du TEMPS de SAIGNEMENT à un DEFICIT en FACTEUR ANTI-HEMOPHILIQUE A (SYNDROME d'ALEXANDER et GOLDSTEIN)

PRESIDENT : Monsieur le Professeur BERNARD

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1957 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LOZACH MARCELLE, LOUISE

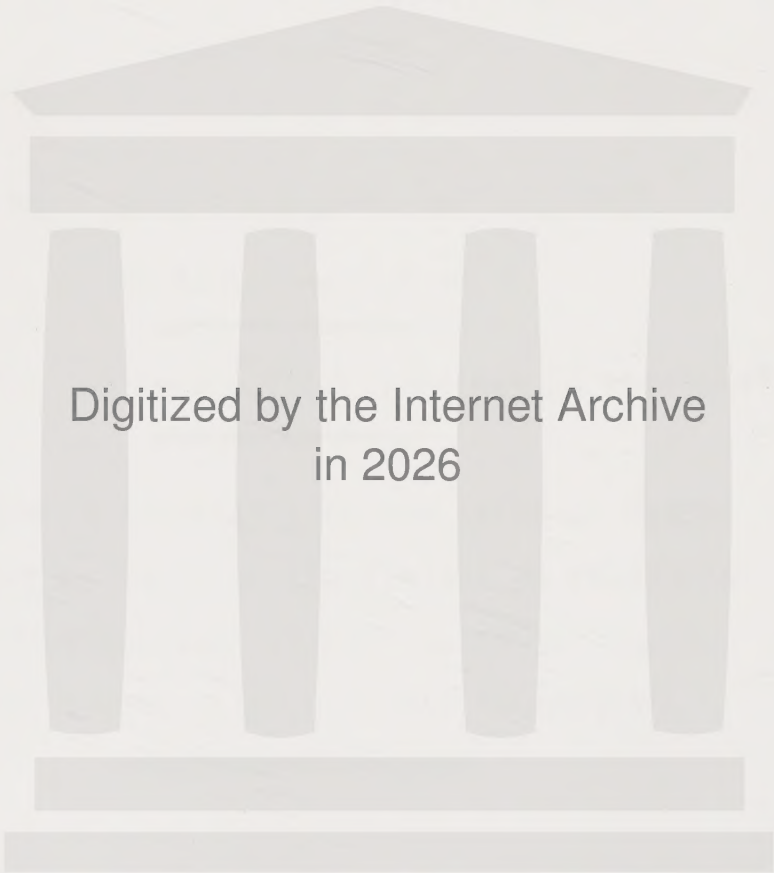
Née le 9 Mars 1929 à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le *1957*

ETUDE de TROIS CAS d'un SYNDROME HEMORRAGIQUE ASSOCIANT un ALLONGEMENT du TEMPS de SAIGNEMENT à un DEFICIT en FACTEUR ANTI-HEMOPHILIQUE A (SYNDROME d'ALEXANDER et GOLDSTEIN)

PRESIDENT : Monsieur le Professeur BERNARD

R. VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551528_0033

Doyen Honoraire : M. BAUDOUIN

Professeurs Honoraires : MM. BAUDOUIN, BERNARD(H) BROCQ (P), CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DEBRE (R) DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE(G) LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOSQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER (E),RICHET (Ch), SANNIE, SEZARY, TANON, VELTER.

Doyen : . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

Assesseur : . . . . . Jean VERNE

I.- PROFESSEURS :

Anatomie		CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique		DELARUE (A.)
Bactériologie		FASQUELLE (R.)
Biologie appliquée à l'Educ. Phy. et Sports		CHAILLEY-BERT (P)
Biologie Médicale		FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et Sociale		JEAN-BERNARD
Chimie Médicale		JAYLE (M.F.)
Cliniques Chirurgicales	Hotêl-Dieu	MENEGAUX
	Beaujon	SICARD (A)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
	Cochin	QUENU (J.)
Clinique Chirurgicale réparatrice et Horto.		MERLE D' AUBIGNE(R.)
Clinique de Cardiologie		MOUQUIN (M.)
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire de		GAUDART D'ALLAINES
Clinique de Chirurgie Infantile et d'Ortho.		FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire		Monod (R.)
Clinique de la tuberculose		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie		PETIT DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture		LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphil.		DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang		CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux		ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants		CATHALA
Clinique des maladies infectieuses		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et encéphale		DELAY (J.)
Clinique gynécologique		FUNCK-BRENTANO (P.)
Cliniques Médicales	Hotel-Dieu	BARIETY (M.)
	Bichat	JUSTIN-BESANCON
	Cochin	MOREAU (R.)
	Broussais	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climato. thérap.		DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR	VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition		BOULIN (R.)

Cliniques obstétricales	Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Port-Royal	VARANGOT
Clinique ophtalmologique		RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique		AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique problèmes aliment.		HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile		HEUYER
Clinique rhumatologique et sociale		COSTE (F.)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique		FEY (B.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Génétique médicale		LAMY (M.)
Histoire de la médecine et chirurgie		SOULIE
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance		TURPIN
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (C.)
Médecine du travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		N...
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		DECOURT
Pathologie et thérapeutique générale		GARCIN (J.)
Pédiatrie sociale		MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale		HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre pers.)		DOGNON (A.)
Physiologie		BINET (L.)
Physique médicale		STROHL (A.)
Radiologie médicale		DEGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL
Thérapeutique		N...

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

Anatomie	DELMAS, A. pr. s. ch.
	DEBEYRE, J.
	OLIVIER
	CABROL, C.
Anatomie pathologique	GAUTIER VILLARD, Mlle P. pr.s.ch.
	BUSSER, F.
	GOUYGOU, Ch.
Bactériologie	NEVOT, A.
	CHRISTOL, D.

Biochimie médicale	ETTORI, J. pr. s; ch.
	N...
	N...
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT, F.
Biologie médicale	BOURLIERE, F.
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	N...
	N...
	N...
Hydrologie	CORNET
Hygiéne	BOYER, J. pr. s. ch.
	DEPARIS, M. pr. s. ch.
Maladies infectieuses	BASTIN
Médecine légale et travail	DEROBERT, L. pr. s. ch.
	GAULTIER, M.
	HADENGUE, A.
	ALBAHARY
Neurochirurgie	DAVID, M.
Neurologie	LHERMITTE
Obstétrique	GRASSET, J.
	LEPAGE, F.
	MERGER, R.
	MORIN, P.
	RAVINA, J.
	ROBEY, M.
	LE LORIER
Ophtalmologie	DESVIGNES, P.
	BREGEAT
Orthopedie	JUDET, R.
Ote-rhino-laryngologie	AUBRY, M.
	MADURO, R.
Parasitologie	CHABAUD, A.
	N...
Patologie chirurgicale	ABOULKER, P.
	BAUMANN, J.
	GOSSET, J.
	LAURENCE, C
	LORTAT JACOB, J.
	OLIVIER, Cl.
	POILLEUX, F.
	VERNE, J.M.
	DUBOST
	MATHEY
	FLABEAU
	CAUCHOIS
	FAUREL

Pathologie expérimentale	BARCAT GERMAIN THOMERET LOEPER MAURICE
Patologie médicale	BOUDIN, G. CASTAIGNE, P. CONTE, M. DOMART, A. LAMOTTE, M LAROCHE, Cl. MILLIEZ, P. PEQUIGNOT, H. PERRAULT, M. RAMBERT, P. THIEFFRY, St. TURIAF, J. BRICAIRE ROYER BRISSAUD DEROT BOUVIER MACREZ WOLFROMM
Pédiatrie	JOSEPH, R. MOZZICONACCI, P. POLONOVSKY
Pharmacologie	CHEYMOL, J. pr. s. ch. LEVY, Mlle j. pr. s. ch.
Physiologie	BARJETON, J. pr. s. ch. PARROT, J. pr. s; ch. DEJOURS, P.
Physique médicale	DJOURNO, A. pr. s. ch. GOUGEROT, L.
Pneumo-Phtisiologie	KREIS, B.
Psychiatrie	PICHOT
Psychiatrie infantile	MICHAUX, Z.
Rhumatologie	DELBARRE
Stomatologie	CHAPUT, Mme CERNEA, P.
Thérapeutique	CHASSAGNE
UROLOGIE	KUSS, R.

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Clinique chirurgicale	AMELINE, A. HUGUIER, J. LEGER, L. PADOVANI, P. ROUX, M. RUDLER, J.C.
Clinique médicale	BROUET, G. N... DREYFUS, Gilbert HAGUENAU, M. pr. s. Ch. KOURILSKY, R. MARCHAL, G.
Clinique obstétricale	ECALLE, G. MAYER, M.
Clinique ophtalmologique	OFFRET, G.
Clinique urologique	COUVELAIRE, R.

==========

Secrétaire général de la Faculté.... M. MOREL, J.
Secrétaire ..... Mlle CHAINTREUIL, C.

Conservateur, chargé de la direction M. le Dr. HAHN, A.
Conservateur ..... Mlle GOICHON
Bibliothécaire ..... Mlles DUMAITRE, P.
LAURENT, H. LE NOIR, G. QUIEVREUX, E.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

==========

A MA MERE,

à qui je dois tout.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

Médecin de l'Hôpital St-Louis,

Professeur de Cancérologie Médicale et Sociale à la Faculté de Médecine de PARIS,

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail, nous a toujours guidé de ses précieux conseils et nous a fait l'honneur de présider cette thèse

Témoignage de notre profond respect

et de notre grande reconnaissance

A Monsieur le Docteur Jacques C A E N

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine
de PARIS,

Toute notre gratitude pour l'aide qu'il nous a
apportée dans l'accomplissement de ce travail.

A MES MAITRES EN HEMATOLOGIE :

Monsieur le Professeur Paul C H E V A L L I E R

Médecin de l'Hôpital BROUSSAIS

Professeur de Clinique des Maladies du Sang,

Officier de la Légion d'Honneur

Madame le Docteur S. P E R L E S,

Chef de Laboratoire à la Clinique des Maladies du Sang

Chevalier de la Légion d'Honneur.

A MES MAITRES EN BACTERIOLOGIE :

Monsieur le Professeur R. FASQUELLE,

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine de PARIS,

Monsieur le Professeur P. CASTINEL

Médecin des Hôpitaux,

Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine de PARIS,

Membre de l'Académie de Médecine,

Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Docteur D. C R I S T O L,

Professeur agrégé de Bactériologie à la Faculté de Médecine de PARIS.

A Madame P. B O N N E T

A Madame S U R T E L, Madame D E N Y S E

et les collaboratrices du Laboratoire de Monsieur le Professeur

Jean B E R N A R D,

A Madame Le Docteur Elisabeth de M A R M I E R,

Témoignage de notre amitié et de notre reconnaissance.

A MES AMIS.

Nous décrirons une maladie familiale associant un allongement du temps de saignement à un déficit en facteur plasmatique prothromboplastique A.

Ce Syndrome, bien individualisé par ALEXANDER et GOLDSTEIN, entre dans un cadre nosologique particulier. Longtemps intégré dans le syndrome de WILLEBRAND, il s'en est dégagé grâce aux techniques nouvelles apparues dans le domaine de l'hémostase : il faut notamment mettre l'accent sur le test de la consommation de la pro - thrombine et sur le test de thromboplastino-formation de BIGGS et DOUGLAS.

Après examen des différents cas publiés dans la littérature, nous présenterons trois cas de maladie d'ALEXANDER suivis dans le service de Monsieur le Professeur Jean BERNARD.

Ce syndrome hémorragique n'entre pas dans le cadre de la Maladie de WILLEBRAND, ni dans celui de l'hémophilie classique, il s'en distingue,d'une part,par son mode de transmission, et, d'autre part, par des manifestations biologiques et cliniques.

Cette maladie n'est pas influencée par la splénectomie et si beaucoup de thérapeutiques furent envisagées, la plupart furent vouées à l'insuccès. Nous retiendrons cependant que le traitement cortisonique peut, dans certains cas, donner des résultats assez satis - faisants.

HISTORIQUE

C'est en 1929 et 1931 que Von WILLEBRAND décrit, dans plusieurs familles des Iles AALAND dans la Baltique, un syndrome hémorragique qui associe un allongement du temps de saignement avec un temps de coagulation et un nombre de plaquettes normaux.

La tendance au saignement est nettement marquée et se manifeste dès le plus jeune âge par des épistaxis, des hémorragies dentaires, des hémorragies viscérales, des hémarthroses. Dans ces familles, toutes parentes entre elles, les deux sexes sont touchés et l'auteur pense que la transmission de la maladie se fait selon le mode dominant mendélien. Il semble que la tare soit cyclique et diminue de sévérité avec l'âge. Les femmes sont, soit sévèrement touchées, soit modérément affectées; les hommes sont affectés selon le même mode modéré.

JURGENS et NAUMANN, en 1931, puis Von WILLEBRAND et JURGENS, en 1933, publient d'autres observations de ce syndrome et notent que le temps de saignement est constamment allongé, que le temps de coagulation est normal, que les plaquettes ne font pas défaut et que la rétraction du caillot se fait bien.

Pour WILLEBRAND et ses collaborateurs, les plaquettes seraient à l'origine du trouble du fait de leur mauvaise qualité.

En 1941, MACFARLANE montre qu'en fait les plaquettes sont morphologiquement et qualitativement normales, et il évoque la possibilité d'une maladie des capillaires, insistant sur le fait que, dans la littérature, la plupart des auteurs signalent une rétraction du caillot normale. Cette opinion est confirmée par REVOL, FAVRE-GILLY et OLLAGNIER en 1950, par LELONG et SOULIER et par O'BRIEN.

L'introduction dans le domaine de l'hémostase du test de la consommation de la prothrombine et du test de la thromboplastino-formation de BIGGS et DOUGLAS ont permis de différencier par la suite, de nombreux syndromes hémorragiques avec allongement du temps de saignement et plaquettes numériquement normales, jusque là admis dans le cadre de la maladie de WILLEBRAND

En effet, on s'aperçoit que dans certains cas il existe : un allongement du temps de saignement associé parfois à des malformations des capillaires; les autres tests de l'hémostase sont parfaitement normaux.

Dans d'autres cas, la consommation de la prothrombine est nettement perturbée, les plaquettes sont fonctionnellement anormales et le test de BIGGS et DOUGLAS objective bien cette insuffi - sance.

Dans un dernier groupe enfin, les plaquettes sont quantitativement &qualitativement normales, mais la consommation de la prothrombine est déficiente et le test de BIGGS met en évidence un trouble plasmatique, trouble que l'on peut rattacher à un déficit en facteur prothromboplastique, facteur anti-hémophilique A. Très rarement ce trouble est sérique, il s'agit alors d'un déficit en facteur anti-hémophilique B.

Pour SCHULMAN (13), il conviendrait de diviser le syndrome décrit par WILLEBRAND et JURGENS en deux groupes distincts :

- un premier groupe dans lequel il existe un déficit en globuline anti-hémophilique s'ajoutant à un allongement du temps de saignement et aux anomalies des capillaires, à ce syndrome, il réserve le nom de "vascular hemophilia".
- un second groupe, dans lequel on note seulement des ano - malies des capillaires accompagnant la perturbation du temps de saignement et auquel il donne le nom de "pseudo-hémophilie", ainsi que l'avaient déjà fait ESTREN, SANCHEZ MEDAL et DAMESCHEK en 1946.

En fait, dans ces maladies où existe un allongement du saignement avec plaquettes quantitativement normales, nous pensons pouvoir décrire trois syndromes bien distincts, ainsi que l'ont fait LARRIEU et SOULIER (8) :

- un syndrome héréditaire, purement vasculaire, où les tests de l'hémostase sont normaux : à ce syndrome seulement on peut réserver le nom de Maladie de WILLEBRAND,
- un syndrome où il existe un trouble de la consommation de la prothrombine. Il s'agit là, soit d'une prothrombopathie mise en évidence par le test de BIGGS et DOUGLAS, soit d'un déficit en facteur anti-hémophilique A extériorisé, d'une part, par le dosage spécifique du facteur anti-hé - mophilique, d'autre part, par le test de thromboplastino-formation. Ce dernier syndrome est celui qui fut décrit, en 1953, par ALEXANDER et GOLDSTEIN.C'est de cette affection que sont atteints les trois malades que nous allons présenter.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

C'est habituellement dans la première enfance que se manifeste le syndrome hémorragique. SOULIER et ALAGILLE (16), dans un récent article, insistent sur cette précocité du début.

Dans les précédentes observations, les auteurs signalent la diversité des manifestations hémorragiques : épistaxis et otorragies, ecchymoses, hématomes, hémorragies du frein de la lèvre, hémorragies dentaires, hémarthroses (LARRIEU et SOULIER (8), SOULIER et ALAGILLE (16)).

Ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, hémorragies dentaires, dans les six cas de SCHULMAN et SMITH (13).

En fait, cliniquement et hématologiquement, l'affection semble pouvoir, comme l'hémophilie, se manifester à des degrés différents, sous une forme majeure, et sous une forme mineure.

Sous sa forme majeure, le syndrome clinique associe des hémorragies à localisations multiples, abondantes et répétées, débutant précocément dans l'enfance. Dans ces cas, il existe un allongement du temps de saignement, et plusieurs auteurs font mention des anomalies constatées au niveau des capillaires : ALEXANDER et GOLDSTEIN (1), MACFARLANE et SIMPKISS (9), SCHULMAN et SMITH (13) en particulier. Dans chacune de ces observations, les capillaires sont tortueux, irréguliers, et ne se contractent pas sous la piqûre.

Il existe un trouble net de la coagulation : trouble important de la consommation de la prothrombine, retentissement sur le test de tolérance à l'héparine, parfois même sur le temps de coagulation. C'est ainsi que dans le premier cas publié par ALEXANDER (1), le temps de coagulation se montre modérément allongé et que dans le cas de VAN CREVELD (19), le temps de coagulation était prolongé.

Il existe toujours un déficit important en facteur anti-hémophilique A. A ce groupe appartient le cas publié par SOULIER et LARRIEU (8).

L'affection peut également se manifester sous une forme mineure : le syndrome hémorragique est plus modéré, d'apparition plus tardive, n'ayant parfois qu'une localisation, l'hémorragie étant toujours provoquée. Le temps de saignement est toujours anormalement allongé, le temps de coagulation est normal ou à la limite de la normale. Dans ces cas, il nous paraît important d'insister sur la variabilité des troubles de la coagulation. En effet, la consommation de la prothrombine peut être à la limite de la normale par intermittence, en dehors des périodes hémorragiques, la tolérance à l'héparine n'est pas constamment perturbée. Dans une de nos observations, le trouble plasmatique est très modéré, le taux en facteur anti-hémophilique A, aux environs de 25 %, se trouve très voisin du taux utile. Ceci explique que les tests globaux peuvent être peu ou pas modifiés.

C'est à ce groupe qu'appartiennent l'un des malades d'ALEXANDER et GOLDSTEIN, nos trois malades et en particulier l'observation 3, qui réalisent une forme atténuée de l'affection.

Nous donnons dans le tableau 1 le résumé des tests biologiques concernant les malades atteints du syndrome d'ALE-ALEXANDER et qui ont été publiés.

TABLEAU I

AUTEURS	Atteinte familiale	Sexe	Hémor.	Temps saign.	Temps coag.	Resp. cap.	Plaquet	Ret. Cail.	Cion Proth.	FAH-correc. par H.A.	BIGGS	Tol. Hép.	Capill.
ALEXANDER et GOLDSTEIN 2 cas	père	F 5 ans	+++	allongé	lég. all	abaissée	normales	normale	retardée	10 %			anorm.
	frère	H 30 ans	+	allongé	normal	normale	normales	normale	retardée	20 %			anorm.
DARTE 1 cas	mère et soeur	H 9 ans	++	allongé	normal	abaissée	normales	normale	subnorm.	corr. = 0	plasma		
LARRIEU et SOULIER 1 cas		F 6 ans	+++	allongé	normal	lég. abais.	normales	normale	retardée	15 à 20 %	plasma	abais.	
QUICK et HUSSEY 1 cas		F 6 ans	+++	allongé	normal		normales	normale	retardée	corr. = 0			
SOULIER et ALAGILLE 4 cas	consang. parents	H 15 j.	++	allongé	normal	abaissée	normales	normale	subnorm;	20 %	plasma	abais.	
		F 13 ans	+++	allongé	subnorm.	abaissée	normales	normale	retardée	25 %	plasma	abais.	
		H 22 ans	+++	allongé		normale	normales	normale		corr. = 0	plasma	abais.	
		F 2 m.½	++	allongé		lèg. abais.	normales	normale	subnorm.	15 à 25 %	plasma	abais.	
VAN CREVELD 1 cas	soeur	F 24 ans	++	allongé	lég. all.	abaissée	normales	normale	retardée	10 % corr. = 0	plasma	subnorm.	norm.

TABLEAU I (suite)

AUTEURS	Atteinte familiale	Sexe	Hémor.	Temps saign.	Temps coag.	Resp. cap.	Plaquet.	Ret. Cail.	Cion Proth	FAH-correc. par H.A.	BIGGS	Tol. Hép.	Capill.
VERSTRAETE 3 cas	acquis ?	F 61 ans	+	allongé	nprmal	abaissée	normales	normale	retardée	corr. = 0	plasma	abais.	norm.
	car. fam.	H 15 ans	+++	allongé	normal	abaissée	normales	normale	retardée		plasma	abais.	
	frère soeur	F 24 ans	++	allongé	subnorm.	abaissée	90.000	normale	retardée	corr. = 0	plasma		norm.
SCHULMAN 7 cas	car. fam.	4 H 3 F 9 mois à 17 ans	++	allongé	nor. ou ±	normale	normales	normale	retardée	FAH abais.	plasma		anorm.
BERNARD CAEN 3 cas		frère H 26 ans et	++	allongé	normal	abaissée	normales	normale	retardée	FAH abais.	plasma	variab.	
		soeur F 24 ans	++	allongé	normal	normale	normales	normale	retardée	FAH abais.	plasma	abais.	
		H 8 ans	+	allongé	normal	normale	normales	normale	subnorm.	25 %	plasma	subnorm.	

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION 1

CHANG ... Jean-Claude, âgé de 26 ans

Début des manifestations hémorragiques à l'âge de 15 ans par des épistaxis abondantes et répétées qui durent trois mois et qui nécessitent mèchage et transfusions. Puis, le saignement diminue progressivement; à 21 ans, le malade présente quelques hémorragies gingivales assez importantes pour justifier encore des transfusions, puis ce saignement gingival persiste, mais plus discret, ne nécessitant plus d'interventions thérapeutiques.

A 24 ans, les gingivorragies reprennent, elles sont importantes, entraînent une anémie justifiant de nouvelles transfusions.

L'examen pratiqué chez ce malade le 8 - 10 - 54 montre : des gencives bordées d'un liseré grisâtre, hypertrophiées et qui saignent.

Discrètes ecchymoses au bras et au genou.

On palpe quelques ganglions de la grosseur d'une noisette au niveau des plis inguinaux.

La rate n'est ni palpable, ni percutable; le foie déborde de deux travers de doigt le gril costal.

Le reste de l'examen est entièrement négatif.

L'état général est bon, il n'existe ni asthénie, ni amaigrissement, ni fièvre.

La formule sanguine est également normale.

On peut donc dire que la localisation particulière des hémorragies s'explique par la coexistence d'une gingivite hyperplasique et oedémateuse.

OBSERVATION 3

FR ... Patrick est âgé de huit ans

Deux mois avant son hospitalisation sont apparues des épistaxis abondantes et prolongées. Ces épistaxis constituent la première manifestation hémorragique; il n'y a pas d'ecchymose, pas d'hémorragies de section. Deux interventions chirurgicales pratiquées quatre ans auparavant, amygdalectomie et appendicectomie n'ont pas été anormalement hémorragiques.

Il n'y a pas d'antécédents hémorragiques dans la famille; l'examen des parents et des six frères et soeurs est normal. On peut noter cependant que la grand'mère paternelle présentait des épistaxis fréquentes et qu'une grand'tante a présenté des épistaxis jusqu'à l'âge de 20 ans.

A son entrée dans le service, le 18 Décembre 1954, les téguments sont normaux; les aires ganglionnaires sont libres; la rate n'est ni palpable, ni percutable.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire . permet de découvrir un souffle systolique de pointe, irradiant dans le creux axillaire.

L'examen oto-rhino-laryngologique est normal.

La formule sanguine est également normale.

Chez ce malade, aux manifestations hémorragiques, vient se greffer, en Décembre 1955, un épisode fébrile que l'on rattache à une crise de rhumatisme articulaire aigu. Sous l'action conjuguée de la cortisone et du salicylate, la température cède d'abord, puis reprend. Le 26 Décembre 1956, l'état subfébrile du malade persiste; l'examen permet de découvrir outre le souffle systolique déjà mentionné, un souffle diastolique discret; à cette date, le malade est mis à l'extencilline.

Chez nos trois malades, un bilan sanguin complet a été pratiqué :

LES TESTS de l'HEMOSTASE

- Temps de saignement : technique de DUKE à l'oreille
- Résistance capillaire : dépression exercée au pli du coude à l'aide d'une ventouse (capillaro-dynamomètre de LAVOLLAY).
- Temps de coagulation : méthode de LEE et WHITE
- Test de tolérance à l'héparine : Méthode de SOULIER et LE BOLLOCH (17) et technique modifiée de SOULIER (14)
- Consommation de la prothrombine : méthode en deux temps décrite par SOULIER (15)
- Test de thromboplastino-formation : de BIGGS et DOUGLAS, technique originale des auteurs (3) et technique modifiée par J.CAEN.

Avant de donner les résultats de ces différents tests pratiqués chez nos malades, nous décrirons succinctement ces quatre dernières méthodes.

- Le TEST de TOLERANCE à l'HEPARINE :

D'une extrême sensibilité, ce test permet de déceler une hyper ou une hypocoagulabilité du sang, ses résultats dépendent, en effet, de tous les facteurs de la coagulation. Il permet de déceler des variations même légères du potentiel de coagulation du sang, variations que ne mettent pas en évidence d'une façon constante le temps de coagulation classique et le temps de coagulation du plasma oxalaté et recalcifié (temps de HOWELL).

Il s'effectue au bain-marie à 37°, sur trois échantillons de plasma oxalaté du malade et sur du plasma oxalaté d'un témoin. Les trois tubes contenant 0,5 cc du plasma malade à tester reçoivent respectivement 0,5 cc d'une dilution à trois dixièmes, sept dixièmes, et une unité d'héparine au cc. Le tube témoin ne contient pas d'héparine, c'est un

temps de HOWELL simple. La recalcification se fait à l'aide d'une solution de chlorure de calcium à 1 gr.11 pour 400, dilution représentant l'optimum calcique. Le moment de la recalcification marque le début du temps de coagulation.

Cette technique a été modifiée par les auteurs, les dilutions d'héparine étant préparées avec la solution calcique elle-même, ce qui simplifie beaucoup les manipulations.

- CONSOMMATION de la PROTHROMBINE :

Chez un sujet normal, la presque totalité de la pro - thrombine du plasma est transformée en thrombine pendant la coagulation, il ne reste plus dans le sérum qu'une quantité de prothrombine que l'on peut évaluer à 3 ou 5 %.

Dans certaines maladies hémorragiques, où existe un trouble du premier temps de la coagulation, seule une fraction de la prothrombine du plasma donne naissance à la thrombine et l'on retrouve dans le sérum, une fois la coagulation terminée, 50 % ou davantage de prothrombine. Cette prothrombine résiduelle est transformée en thrombine à l'aide de la thromboplastine, et c'est cette thrombine formée que l'on teste grâce à du fibrogène.

La technique de SOULIER se réalise en deux temps, au bain-marie à 37°. Le sérum et la thromboplastine sont mis en présence pendant soixante secondes; ce temps d'incubation est suffisant pour que toute la prothrombine soit transformée en thrombine. Une incubation supérieure modifierait les résultats, car l'antithrombine physiologique du sérum inactiverait la thrombine formée.

Dans le deuxième temps, on ajoute du fibrinogène en solution à 8 pour 1.000 dans du sérum physiologique. On peut utiliser également du plasma normal traité par le sulfate de baryum et dilué à moitié.

Chez un sujet normal, le temps de coagulation est toujours supérieur à 45 secondes et le plus souvent supérieur à une minute.

Les temps sont très courts dans l'hémophilie, de l'ordre de 5 à 8 secondes; ils sont courts également dans les thrombopénies où le chiffre des plaquettes est inférieur à 80.000 par mm3, ainsi que dans les thrombopathies.

La consommation de la prothrombine est normale dans tous les cas où l'anomalie constatée est purement vasculaire. Ce test est plus sensible que le temps de coagulation, celui-ci ne permettant pas d'éliminer toujours un défaut plasmatique ou plaquettaire; il est, d'autre part, plus spécifique car il traduit uniquement l'activation de la prothrombine alors que le temps de coagulation global renseigne sur le stade plasmatique dans son ensemble.

Cette méthode est également applicable sur le sérum issu du plasma après coagulation par recalcification.

- DOSAGE des FACTEURS ANTI-HEMOPHILIQUES :

FACTEUR ANTI-HEMOPHILIQUE A

Le plasma réactif est préparé à partir d'un plasma d'hémophile privé de plaquettes et de thromboplastine par centrifugation à froid et à grande vitesse.

Le facteur plaquettaire est préparé à partir de plasma citraté, le culot plaquettaire étant obtenu par centrifugation rapide. Ce culot est repris, mis en suspension et chauffé à 64° pendant 30 minutes afin de détruire totalement l'activité anti-hémophilique.

Le plasma à tester est recueilli sur mélange de WINTROBE et dilué au 1/20ème immédiatement avant l'emploi. Cette dilution sensibilise le test et assure un excès constant de tous les facteurs autres que le facteur anti-hémophilique. Le réactif apporte par comparaison un excès de prothrombine, de proaccélérine, de proconvertine et de fibrinogène par rapport au plasma à tester; un excès de facteur plaquettaire est ajouté séparément.

Le test est réalisé en ajoutant en quantités égales le réactif d'hémophile A, l'extrait plaquettaire, le plasma à tester dilué au 1/20ème et une solution calcique à 1 gr.11 pour 400.

Même réaction avec un plasma témoin ainsi qu'avec l'extrait plaquettaire seul. On compare les temps obtenus et le temps du malade diffèrera d'autant plus du temps du témoin et d'autant moins du temps plaquettaire, que le plasma malade contiendra moins de facteur anti-hémophilique.

FACTEUR ANTI-HEMOPHILIQUE B

Le dosage s'effectue dans les mêmes conditions que le dosage précédent; le réactif B est préparé d'une manière identique.

Ces dosages sont simples, sensibles et d'une bonne spécificité.

D'autres méthodes, à base de sang frais, ont été décrites par différents auteurs; elles sont moins pratiques: en effet, il n'est pas toujours facile de se procurer du sang frais d'hémophiles, alors que le réactif utilisé pour le test que nous avons décrit peut très bien se conserver au congélateur.

- Le TEST de BIGGS et DOUGLAS :

Ce test étudie la formation de la thromboplastine nécessaire à la coagulation. Cinq facteurs entrent en jeu dans son élaboration : la globuline anti-hémophilique A et le facteur V, présents dans le plasma normal traité par l'hydroxyde d'alumine, le facteur VII et la globuline anti-hémophilique B, présents dans le sérum normal, enfin, le facteur prothromboplastique plaquettaire.

Ces cinq facteurs réagissent en présence de chlorure de calcium et donnent naissance à la thromboplastine. Les réactifs utilisés pour la réalisation de ce test sont : le plasma citraté du malade et du plasma citraté normal; le sérum du malade et le sérum témoin obtenus après coagulation du sang veineux recueilli sur billes de verre et privé par conséquent de fibrine et de prothrombine; ce sérum est dilué avant l'emploi au 1/10ème avec du sérum physiologique.

Le plasma adsorbé par l'hydroxyde d'alumine, dilué au 1/5ème en sérum physiologique (là encore, on utilise plasma malade et plasma témoin).

Les plaquettes sont obtenues par centrifugation rapide et à froid des plasmas citratés; le culot plaquettaire est lavé puis resuspendu dans un volume d'eau physiologique égal au 1/3 du volume initial de plasma.

La réaction est réalisée au bain-marie à 37° : 6 tubes à hémolyse sont placés dans le bain-marie et reçoivent chacun 0.1 cc de plasma déplaquettisé qui sert de substrat à la réaction. Dans un autre tube, on mélange en quantités égales (0.3 cc) : plasma adsorbé au 1/5ème, suspension plaquettaire, sérum au 1/10ème;

le chronomètre est déclenché au moment où l'on ajoute le chlorure de calcium en solution à 1 gr.11 pour 400. De minute en minute, une fraction (0.1 cc) de ce mélange est portée dans le tube contenant le plasma déplaquettisé et l'on ajoute simultanément 0.1 cc de chlorure de calcium; le temps de coagulation est noté à partir de cet instant. Il est facile, par le jeu des réactifs appartenant au malade ou au témoin de déceler par comparaison un déficit même léger en facteur prothromboplastique plasmatique, sérique ou plaquettaire.

Ce test est sensible, simple,et permet de mettre en lumière tout déficit que les tests globaux ne permettent pas de déceler.

Ce test a été modifié par J.CAEN et cette modification rend sa réalisation plus facile.

Le plasma est absorbé sur sulfate de baryum; les tubes placés au bain-marie,et dans lesquels il est assez difficile pour un technicien expérimentant seul, d'ajouter simultanément la fraction du mélange à tester et le chlorure de calcium, reçoivent d'abord le chlorure de calcium, puis à 1 minute 45 secondes, le plasma déplaquettisé substrat, à 2 minutes, la fraction du mélange.

Le mélange lui-même est constitué par 0.2 cc de sérum au 1/10ème, 0.2 cc de plasma absorbé au 1/5ème, mis en présence au temps zéro; à 30 secondes, on ajoute la suspension plaquettaire; à 60 secondes, le chlorure de calcium sous un volume de 0.2 cc.

Dans la technique originale de BIGGS et DOUGLAS, comme dans la technique modifiée de J.CAEN, pour un sujet normal, le maximum de thromboplastino-formation est obtenu au bout de 6 minutes.

R E S U L T A T S

Les tests de l'hémostase ont été pratiqués à plusieurs reprises c h ez nos malades.

Le temps de saignement est constamment allongé chez les deux premiers malades (plus de 15 minutes), à chacun des examens et pendant trois années consécutives. On peut noter cependant, chez le premier malade,l'existence d'un temps de saignement à 4 minutes, donc dans les limites de la normale. Cet examen avait été fait au cours d'un traitement par la cortisone, ce dont nous reparlerons plus loin.

Chez le troisième malade, le même allongement du temps de saignement a été observé à cinq reprises. Trois fois, par contre, il est pratiquement normal; mais ceci coïncide avec un traitement par la cortisone.

Cet allongement du temps de saignement s'accompagne le plus souvent d'une diminution de la résistance capillaire. Ce fait n'est pas constant, et à deux reprises, chez nos deux premiers malades, la résistance capillaire était normale. Mais on sait à quel point cette mesure, quoique pratiquée avec le même appareil et par le même technicien, est susceptible d'erreurs et de varia - tions. Il faut noter quand même que, chez le premier malade, l'abaissement est indiscutable à sept examens sur neuf.

L'ETUDE DE LA COAGULABILITE montre :

- un temps de coagulation constamment normal, compris entre 9 et 15 minutes, avec les variations habi - tuelles selon cette technique.

- une hypocoagulabilité, décelée par le test de tolérance à l'héparine : constante dans l'observation 2, aux deux examens pratiqués. Elle est inconstante dans l'observation 1, où le temps est à cinq reprises allongé par rapport au témoin, deux fois normal, et montre deux fois une légère hypercoagulabbilité. Le test était normal chez le troisième malade.

- On peut noter l'absence d'anticoagulant circulant, chaque fois qu'il a été recherché par la technique habituelle (mélange avec un plasma normal , avec ou sans incubation).

- la consommation de la prothrombine : est constamment et nettement perturbée chez le deuxième malade aux trois examens pratiqués : 18, 12 et 20 secondes. Bien que moins important que celui que l'on observe dans l'hémophilie classique, ce trouble est analogue à celui que l'on peut observer dans une hémophilie modérée ou dans une thrombopathie.

Chez le premier malade, les résultats sont plus variables : la consommation est le plus souvent perturbée (20 et 16 secondes), parfois même nettement (11 secondes), mais elle peut être seulement retardée légèrement comme en témoignent les chiffres de 45 et 44 secondes retrouvés aux deux derniers examens. Nous mettons à part, là encore, les deux chiffres extrêmes, subnormaux, 150 et 100 secondes, qui correspondent à un traitement cortisonique.

Dans l'observation 3, le trouble de la consommation de la prothrombine est plus discret encore et à trois reprises les chiffres étaient à la limite de la normale, en dépit de la permanence du trouble plasmatique. Celui-ci apparait donc plus modéré que dans les premiers cas.

Cette anomalie de la consommation de la prothrombine, mieux que le temps de coagulation et que le test de tolérance à l'héparine, extériorise le trouble de la coagulabilité avec ralentissement de la formation de thromboplastine.

Les autres examens permettent de rattacher ce trouble à un déficit en facteur anti-hémophilique.

En effet, le temps de QUICK est normal, ce qui exclut tout déficit en prothrombine, proaccélérine, pro - convertine.

- la fonction plaquettaire est normale.

Le chiffre des plaquettes est normal, toujours supérieur à 200.000 par mm3. La rétraction du caillot, l'aspect des plaquettes sur lame sont en bon accord avec les résultats de la numération.

La fonction plaquettaire prothromboplastique est normale ainsi que l'ont montré les épreuves :

- croisées (technique proposée en 1953 par J.BERNARD, BEAUMONT et CHARREYRON (2)). Une suspension de plaquettes du malade est capable de corriger le temps de recalcification et la consommation de la prothrombine d'un plasma thrombopénique.

- le test de BIGGS et DOUGLAS : la courbe obtenue avec les plaquettes de nos trois malades est superposable à celle obtenue avec les plaquettes témoins. Ces faits nous ont conduits à rechercher un trouble plasmatique à l'origine de la perturbation de la consommation de la prothrombine.

Trois épreuves ont été utilisées : les épreuves croisées, le dosage spécifique des facteurs anti-hémophiliques, le test de BIGGS et DOUGLAS.

- Les épreuves croisées : lorsqu'on mélange à parties égales le plasma d'un de nos malades avec différents plasmas (normal, hémophile A, hémophile B, thrombopénie), on constate que le temps de recalcification et la consommation de la prothrombine sont corrigés par le plasma normal et par le plasma d'un hémophile B, mais non par le plasma d'un hémophile A. Ceci peut être mis en évidence même lorsque la consommation de la prothrombine sur le plasma malade était normale avant tout test. Là encore, le plasma de notre malade n'est pas capable de corriger le déficit plasmatique d'un hémophile A.

- le dosage spécifique des facteurs anti-hémophiliques : on met en évidence un déficit modéré en facteur A. En effet, il existe un allongement allant de 1 minute 30 secondes à 2 minutes par rapport au témoin sur le réactif A et pour tous nos malades, alors que les temps sont identiques à ceux du témoin en présence de réactif B.

Ce déficit est faible, le taux de facteur A étant au moins égal à 25 %.

- le test de BIGGS et DOUGLAS confirme le déficit en facteur A en montrant une thromboplastino-formation pathologique en présence du plasma absorbé de chacun des malades. Là encore, les résultats sont quantitativement et qualitativement en accord avec ceux de la méthode de dosage spécifique, car la thromboplastino-formation est plus retardée dans le temps que nettement diminuée. Un taux subnormal de thromboplastine est obtenu chez le premier malade en 21 minutes, alors que le pic du témoin commence dès la huitième minute.

Le trouble plasmatique est maximum chez le premier malade, beaucoup plus faible chez le troisième. Ceci est en accord avec les résultats donnés par le test de tolérance à l'héparine (isocoagulabilité dans le cas 3) et par la consommation de la prothrombine susceptible d'être normale à certaines périodes.

Nous avons résumé dans trois tableaux les différents tests de l'hémostase qui ont été pratiqués chez nos trois malades :

Tableau 2 : CH ... Jean-Claude
Tableau 3 : CH ... Micheline
Tableau 4 : FR ... Patrick

TABLEAU II

Ch... Jean-Claude

DATES	Temps saign.	Temps coag.	R. capill.	Retr.	Plaquet.	QUICK	Tel. Héparine	C. proth.	FAH A.	FAH B.	Anti coag. circulant
16- 2-52	+ 15'	9'-10'	10cmHg	++	205.000	11"/12"		20"			
15-10-54	25'	9'-12'	5cmHg	+++	150.000	12"/12"	17'30/12'30	16"			0
24-11-54	+ 15'	13'-16'	20cmHg	+++	230.000	12"/12"	25'30/12'30	28"			
1-12-54 cortisone	4'	5'30-8'	18cmHg	+++	255.000						
7-12-54						12"/12"	15'/15'	150"			
23-12-54	+ 15'	6'-7'	10cmHg	+++	240.000	12"/12"	12'/13'30	18"			0
15- 2-55	+ 15'	10'-12'	10cmHg	++	205.000	11"/12"	9'/11'30	20"			
12- 3-55	+ 15'	7'-9'	15cmHg	+++	250.000	12"/12"	14'/13'	11"			
23- 3-55	+ 15'	9'			250.000	12"/12"	12'/12'30	18"			
29- 3-55	12'30	5'-6'30	10cmHg	+++	260.000			100"			
3- 6-55				+++	225.000	13"/13"	12'50/10'	15"	4'30/3'	4"/4"	
9-12-55	+ 15'	10'-15'	10cmHg	+++			16'50/12'	44"			

TABLEAU III

Ch... Micheline

DATES	Temps saign.	Temps coag.	R. capill.	Rétr.	Plaquet.	QUICK	Trt. Héparine	C. proth.	FAH A.	FAH B.
1948	+ 15'	10'-20'								
4-10-54	19'	17'-20'	20cmHg	+++	224.000					
8-10-54	12'30	9'-10'	15cmHg	++	315.000	normal	19'/12'30	18"		
5- 4-55	+ 15'	7'-8'	20cmHg	+++	230.000	14"/14"	18'30/9'30	12"	6'/4'30	5'30/5'30
19-12-55	+ 15'	12'-14'	9cmHg	+++	240.000			20"		

TABLEAU IV

Fr... Patrick

DATES	Temps saign.	Temps coag.	R. capill.	Rétr.	Plaquet.	QUICK	Tol. Héparine	C. proth.	FAH A.	FAH B.
26- 1-55	12'	8'-10'	20cmHg	+++	250.000	12"/12"	7'/9'	35"		
8- 3-55	+ 15'	8'-10'	5cmHg	+++	230.000	11"/11"	9'30/11'30	61"		
18- 4-55 cortisone	4'30	13'-15'	20cmHg	+++	300.000	12"50/13"	10'30/10'15	19"		
23- 3-56 cortisone	6'	14'-15'	8cmHg	+++	265.000	11"5/11"5		60"		
27- 3-56 cortisone	4'	11'à17'	20cmHg	+++	260.000	13"/14"		30"	6'15/ 4'30	3'30/ 3'30
10- 4-56	+ 15'	12'-15'		+++	220.000	14"/14"		54"		
15- 5-56	3'	8'-10'	20cmHg	+++	225.000	11"/11"		60"		
12- 6-56	16'	20'-24'	20cmHg	+++	250.000	14"/14"		41"	5'/3'30	3'15/ 3'15

TRAITEMENT

Parmi les différentes thérapeutiques qui furent envisagées dans le traitement de cette maladie hémorragique, nous citerons l'action palliative et efficace des transfusions de sang. SCHULMAN et SMITH signalent dans leurs observations (13) les bons résultats obtenus par les perfusions de plasma frais sur le temps de saignement et les phénomènes hémorragiques; le plasma conservé est, lui, dépourvu d'action.

BIGGS et MACFARLANE ont essayé sans résultat la Vitamine P, la Vitamine C, la rutine, l'adrénochrome, l'adrénocorticotrophine (ACTH).

La splénectomie est inefficace. Elle fut pratiquée chez la première malade d'ALEXANDER et elle n'apporta aucune amélioration du syndrome hémorragique; elle est déconseillée par SCHULMAN.

La cortisone a été essayée à plusieurs reprises et par différents auteurs, notamment par SOULIER et ALAGILLE (16) et par SCHULMAN et SMITH (13) qui signalent l'échec de cette thérapeutique. Elle a été essayée chez nos trois malades :

Son action sur le temps de saignement et sur les phénomènes hémorragiques fut efficace (Observation 2), efficace aussi, mais éphémère dans l'observation 1 où la reprise des phénomènes hémorragiques s'est manifestée sous traitement.

La delta-cortisone, utilisée chez notre troisième malade possède, elle aussi, une action certaine sur le temps de saignement, mais cette action disparait progressivement dès que l'on cesse l'administration de la drogue.

Cette inconstance des effets thérapeutiques de la cortisone ne constitue pas un critère différentiel avec la maladie de WILLEBRAND, comme le pensent SOULIER et ALAGILLE.

Chez nos trois malades, nous avons étudié l'action de la cortisone sur le temps de saignement.

OBSERVATION 1 :

Afin de permettre un traitement dentaire susceptible de supprimer la cause locale des hémorragies, nous avons pratiqué chez CH ... Jean-Claude un traitement à la cortisone à la dose de 200 milligrammes par 24 heures.

Avant le traitement, les gingivorragies étaient importantes, le temps de saignement à 15 minutes, la tolérance à l'héparine allongée, la consommation de la prothrombine modérément pathologique (28 secondes).

Les signes cliniques ont régressé dès le cinquième jour du traitement, les gingivorragies ayant complètement disparu au huitième jour. A ce moment, le temps de saignement est de 4 minutes.

Le traitement a été poursuivi pendant vingt jours au total. L'amélioration clinique a persisté jusqu'au quinzième jour, puis les signes hémorragiques sont réapparus sous cortisone. Notons qu'au quinzième jour la tolérance à l'héparine est normale, la consommation de la prothrombine normale également. Par contre, un mois après le début du traitement, quelques jours après l'arrêt de la cortisone, le temps de saignement, la consommation de la prothrombine sont redevenus très pathologiques.

Le traitement dentaire a été pratiqué au cours d'une seconde cure de cortisone administrée à la même dose que précédemment. Au quatrième jour du traitement, le malade n'a présenté qu'un saignement modéré ayant persisté faiblement pendant 48 heures. Notons que l'amélioration clinique ultérieure a été très nette, les gingivorragies n'apparaissant plus qu'au brossage, le saignement spontané ayant pratiquement disparu.

OBSERVATION 2 :

Le même traitement a été pratiqué chez la soeur de notre malade, devant l'importance des métrorragies, à la dose de 150 milligrammes par jour, pendant huit jours. L'effet clinique a été très net et, en 48 heures, on assiste à la diminution, puis à l'arrêt de l'hémorragie utérine. Biologiquement, on a noté un raccourcissement du temps de saignement qui, de plus de 15 minutes avant traitement, passe à 6 minutes, sans toutefois revenir complètement à la normale. Deux mois après, le temps de saignement était de nouveau supérieur à 15 minutes.

Depuis, la malade a utilisé la cortisone à la dose de 200 milligrammes par jour la veille du jour présumé de ses règles et les deux premiers jours de celles-ci. Sous l'influence de ce traitement, les règles sont redevenues d'abondance et de durée normales.

OBSERVATION 3 :

A deux reprises, notre malade a été soumis à un traitement cette fois par la delta-cortisone (cortancyl) à la dose de 40 milligrammes par jour. L'évolution du temps de saignement au cours de ce traitement a été la suivante :

Avant traitement :	plus de 15 minutes
4ème jour :	4 minutes 30
6ème jour :	3 minutes
7ème jour :	1 minute 30

A ce moment, la delta-cortisone a été arrêtée et le temps de saignement est revenu progressivement aux chiffres antérieurs, puisqu'il était de nouveau supérieur à 15 minutes quinze jours après le début du traitement.

Dans les cas où ce traitement a été utilisé, le temps de saignement est revenu à la normale vers le cinquième jour que l'on ait utilisé la cortisone ou la delta-cortisone.

ÉTUDE GÉNÉTIQUE

Dans cette maladie hémorragique familiale, outre l'étude clinique et biologique, une étude génétique paraissait particulièrement importante.

Pour cette étude génétique, nous avons retenu les deux observations d'ALEXANDER, celle de QUICK (11), celle de VAN CREVELD (19) et celle de DARTE (5), la première de VERSTRAETE (20) et les quatre de SOULIER (16).

Nous avons éliminé les études trop anciennes, la deuxième malade de VERSTRAETE, dont les troubles tardifs s'opposent à la précocité habituelle des accidents et sont peut-être d'une autre origine. Les observations de SCHULMAN (13) sont, faute de renseignements précis, seulement utilisables pour l'étude de la répartition des sexes.

Dans les dix familles ainsi réunies, six fois il est signalé qu'un ou plusieurs frères du malade ont eu des accidents hémorragiques analogues. Dans le cas de VERSTRAETE, le diagnostic a été vérifié biologiquement et dans celui de QUICK, il est précisé que le frère plus jeune est atteint d'une affection analogue.

Ces faits permettent donc d'affirmer l'origine génétique de la maladie.

Si nous faisons le total des sujets et de leurs collatéraux atteints, nous trouvons, sur 26 sujets frappés :

13 filles
13 garçons.

Il n'y a pas d'atteinte privilégiée d'un sexe et ceci permet d'éliminer avec certitude une atteinte récessive liée au sexe.

En revanche, dans deux familles, SCHULMAN déclare avoir relevé, dans les ascendants du malade, des sujets ayant eu des accidents hemorragiques,et il évoque la possibilité d'une transmission dominante. Cependant, dans ces deux familles, les parents des malades examinés à plusieurs reprises, n'ont aucun trouble de la coagulation. Cette transmission dominante justifierait

pour SCHULMAN, l'intégration de cette affection dans le syndrome de WILLEBRAND. De même, DARTE a mis en évidence chez la mère de son malade un léger déficit en facteur anti-hémophilique A et un allongement du temps de saignement. Une étude plus approfondie des observations de DARTE et de SHULMAN n'est malheureusement pas possible car ces auteurs ne publient aucune généalogie.

Néanmoins, la maladie semble pouvoir se transmettre comme une affection dominante, à pénétrance incomplète et à manifestations variables.

Dans toutes les autres familles publiées, aucun sujet en dehors de la fratrie du malade, n'a eu d'accidents hémorragiques. L'étude de l'hémostase chez les parents de nos malades n'a montré aucune anomalie. Il en est de même dans la quatrième observation de SOULIER et dans celle de VERSTRAETE. Cette constatation permet donc d'affirmer l'existence d'une forme récessive de la maladie.

Si un seul gène récessif est à l'origine de la maladie, si elle est monomérique, dans une fratrie tarée, un sujet a une chance sur quatre d'être frappé et on peut calculer sur un échantillon de famille donné, le nombre attendu de malades.

La maladie étant assez rare, on doit s'attendre, en cas de transmission récessive, à trouver une élévation du taux de consanguinité des parents. Dans une des observations de SOULIER, il est signalé qu'ils sont cousins germains. Il est donc possible de dire que sur le plan génétique, l'affection étudiée ici n'a aucune parenté avec l'hémophilie classique, et, sans éliminer l'existence d'une forme dominante, il semble que, dans la majorité des cas publiés jusqu'à présent, la maladie se transmette comme un caractère récessif.

DISCUSSION

Nous avons déjà vu comment l'étude plus précise des tests de l'hémostase a conduit au démembrement du syndrome de WILLEBRAND et comment la maladie d'ALEXANDER et GOLDSTEIN pouvait être considérée comme une entité clinique particulière.

Elle associe un allongement du temps de saignement à un déficit en facteur anti-hémophilique A. Quels sont les syndromes avec lesquels elle pourrait être confondue ? Nous éliminerons de la discussion qui va suivre les allongements du temps de saignement dus à une thrombopénie primitive ou secondaire.

Ce n'est pas une maladie de WILLEBRAND et nous avons montré que, dans ce syndrome, seul le temps de saignement est perturbé et accompagné des anomalies des capillaires. De nombreuses hypothèses pathogéniques ont été proposées pour expliquer cette tendance hémorragique, elles n'ont, en fait, abouti à aucune conclusion précise.

Ce n'est pas une thrombopathie: sur lame et au microscope à contraste de phase les plaquettes ne présentent aucune anomalie morphologique. La rétraction du caillot est normale et le test de BIGGS et DOUGLAS montre que la thromboplastine formation d'origine plaquettaire est satisfaisante.

Ce n'est pas une hémophilie : MACFARLANE et BIGGS, en 1953, dans une revue sur ce point, insistent sur le fait que cette diathèse n'offre aucune ressemblance génétique, clinique ou pathologique avec l'hémophilie classique. Nous pouvons dire cependant que, dans certains cas, l'aspect même des hémorragies peut prêter à confusion.

Biologiquement, le temps de saignement est normal dans l'hémophilie, si toutefois la technique de mesure a été correcte et que le lobe de l'oreille n'a pas été trop profondément entaillé.

Le temps de coagulation est, dans la plupart des cas, normal dans le syndrome que nous décrivons; il est, par contre, très allongé dans l'hémophilie, sauf toutefois dans les hémophilies modérées.

Le dosage des facteurs anti-hémophiliques montre que le taux de ceux-ci est, en règle générale, plus abaissé dans l'hémophilie classique; mis à part également les cas où l'hémophilie est atténuée.

Nous avons donné plus haut les raisons pour lesquelles nous pensons que le mode de transmission est également différent. La maladie d'ALEXANDER est une tare récessive peu répandue, non liée au sexe. Nous pouvons écarter le diagnostic d'hémophilie féminine, d'une part par la fréquence des cas féminins de maladie d'ALEXANDER, fréquence qui contraste avec le caractère exceptionnel de l'hémophilie féminine vraie, d'autre part, par le fait que l'allongement du temps de saignement n'est en aucun cas lié à l'hémophilie féminine. Si on élimine les cas d'hémophilies féminines par anticoagulant du premier stade, les cas incontestables de conductrices ayant une diminution du taux de facteur anti-hémophilique, les cas d'hémophilie féminine vraie sont exceptionnels. Dans les observations rapportées par MERSKEY (10), par ISRAELS (7), FANTL et MARGOLIS (6), par QUICK et HUSSEY (12), le temps de saignement était normal, ce qui établit que l'allongement du temps de saignement n'est en rien lié à l'hémophilie féminine. D'autre part, MERSKEY, étudiant 21 conductrices, ne constate chez elles qu'une légère anomalie de la consommation de la prothrombine; cette constatation est insuffisante pour poser le diagnostic d'hémophilie.

La maladie d'ALEXANDER entrait dans le cadre de l'hémophilo-homogénie de P.E.WEIL. Ce syndrome groupe en fait, plusieurs maladies différentes parmi lesquelles nous pouvons citer : des hémophiles vrais chez lesquels le temps de saignement, par suite d'une erreur technique, s'est trouvé allongé; des sujets non hémophiles mais porteurs de plaquettes anormales; des hémophiles vrais avec thrombopénie.

Le terme d'hémophilo-hémogénie englobe donc plusieurs syndromes qui sont des entités cliniques différentes.

Nous discuterons enfin l'observation de COMBRISSON, DEBRAY et BENHAMOU (4) et qui concerne un malade présentant cliniquement des hémorragies graves et biologiquement un allongement du temps de saignement associé à un déficit en facteur anti-hémophilique B et une chute importante en proconvertine.

Chez ce malade, le test de génération de la thromboplastine révèle uniquement un trouble sérique.

La question qui se pose à propos de ce malade est de savoir si ce syndrome clinique et biologique peut entrer dans le cadre d'une hémophilie B, hémophilie à laquelle seraient associées d'autres tares congénitales dont la transmission serait peut-être différente, ou dans celui de la maladie d'ALEXANDER. Il semble bien que l'on puisse l'exclure de ce dernier syndrome, et les auteurs eux-mêmes ne donnent aucune conclusion formelle.

CONCLUSIONS

1.- Nous avons étudié trois malades appartenant à deux familles, atteints d'une maladie hémorragique particulière décrite par ALEXANDER et GOLDSTEIN et définie par l'association d'un allongement du temps de saignement, associé à un déficit en facteur anti-hémophilique A.

2.- Nos observations confirment les désordres hématologiques de la description initiale d'ALEXANDER et GOLDSTEIN.

3.- L'étude de la littérature et nos propres documents permettent de préciser la transmission génétique : sans éliminer l'existence d'une forme dominante, il semble que la maladie se transmette habituellement comme un caractère récessif non lié au sexe.

4.- Contrairement à certains auteurs, nous avons noté l'effet temporaire, mais salutaire, de la corticothérapie.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le RECTEUR de l'ACADEMIE
de PARIS

J. S A R R A I L H

Le DOYEN de la FACULTE de
MEDECINE de PARIS :
Léon B I N E T

Le PRESIDENT de la THESE :

Jean B E R N A R D

BIBLIOGRAPHIE

1.- ALEXANDER et GOLDSTEIN — Dual hemostatic defect in pseudo hemophilia

Proc. Am. Soc. Clin. Inv. Mai 1953
Journ. Clin. Inv. 32 - 6 - 551 - 1953

2.- BERNARD J., BEAUMONT J.L. CHARREYRON M. — Etude de la fonction thromboplastique des plaquettes dans deux cas de dystrophie thrombocytaire.

Rev. Hémat. 8-1-1953

3.- BIGGS R.M., DOUGLAS H.S. — The thromboplastin generation test

Journ. Clin. Path. 6 - 23 - 1953

4.- COMBRISSON - LE BOLLOCH A., DEBRAY J., BENHAMOU J.P. — Déficit en facteur antihémophilique B associé à un allongement du temps de saignement

Soc. Hémat. Décembre 1956

5.- DARTE J.M.M. — Defect of anti-hemophilic globulin in Von WILLEBRAND's disease

Am.Journ.Dis. of Children 561 - Nov. 1955

6.- FANTL et MARCOLIS — Alpha prothromboplastin deficiencies (haemophilia) of differing degrees in a mother and son.

Brit. Med. Journ. 1 - 640 - 1955

7.- ISRAELS M.C.G., LEMPERT H., GILBERTSON E.

Hemophilie in a female

Lancet 1 - 1375 - 1951

8.- LARRIEU M.J., SOULIER J.P. Déficit en facteur anti-hémophilique chez une fille, associé à un trouble du saignement.

Rev. Hémat. 8 - 3 - 1953

9.- MACFARLANE J.C.W., SIMPKISS M.S. - The investigation of a large family affected with Von VILLEBRAND's disease

Arch. of Dis. of Chil. 29 - 483 - 1954

10.- MERSKEY Occurence of hemophilia in a human female

Quart.Journ.Med. 20 - 299 - 1951

11.- QUICK A.J., and HUSSEY C.V. Hemophilic condition in a girl

Am. Journ. of Dis. of Child. 85 - 698 - 1953

12.- QUICK A.J., and HUSSEY C.V. - Hemophilic condition in a female

Journ. Lab. Clin. Med.42-929-1953

13.- SCHULMAN I., SMITH C., ERLANDSON M., FORT E.

Vascular hemophilia; a familial hemorragic disease in males and females characterised by combined anti - hemophilic globulin deficiency and vascular abnormality

Am. Journ. of Dis. of Child. 526 - Nov. 1955

14.- SOULIER J.P. Modifications apportées à la technique du test de tolérance à l'héparine in vitro.

Sem. Hôp. PARIS - 18 - 6 Mars 1951

15.- SOULIER J.P. Consommation de la prothrombine pendans la coagulation du sang veineux et du sang capillaire. Nouvelle méthode d'investigation dans les syndromes hémorragiques.

Rev. Hémat. 3 6 3 - 302 - 1948

16.- SOULIER J.P., ALACILLE D. Allongement du temps de saignement associé à un déficit en facteur anti-hémophilique A.

Rev. Franç. Etud. Clin. & Biol. 1 - 2 - 1956

17.- SOULIER J.P., LE BOLLOCH A. Test de tolérance à l'héparine in vitro.

Rev. Hémat. 5 - 148 - 1950

18.- SOULIER J.P., LARRIEU M.J. Nouvelle méthode de diagnostic de l'hémophilie. Dosage des facteurs anti-hémophiliques.

Sang 24 - 3 - 1953

19.- VAN CREVELD S., JORDAN F.L.J., PUNT K., VADER H.A.

Deficiency of anti-hemophilic factor in a woman combined with a disturbance in vascular function

Acta Med. Scand. 61 - 5 - 1955

20.- VERSTRAETE M., VANDENBROUKE S. Diathèses hémorragiques et activité du facteur anti-hémophilique chez la femme.

Rev. Hématol. 10 - 4 - 1955.